Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nierenfunktion unter dem Einfluß der Neuroleptanalgesie

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans Jürgen Müller

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Institut für Anästhesie der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. K. Hutschenreuter

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nierenfunktion unter dem Einfluß der Neuroleptanalgesie

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Hans Jürgen Müller
geb. am 2. 11. 1937 in Trier

1969

Dekan: Prof. Dr. med. G. Dohm
Referent: Prof. Dr. med. K. Hutschenreuter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 14.2.1970 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Entwicklung der NLA und ihre Vorteile	1
III.	Pharmakologie der verwandten Substanzen,	
	- Struktur und Aufbau -	2
	a) Neuroleptica	2
	b) Analgetica	5
IV.	Abbau von Dehydrobenzperidol und	
	Fentanyl	8
V.	Anwendung der NLA bei Mensch und Tier	
	und deren Wirkung auf verschiedene	
	Organe	9
	a) beim Menschen	9
	b) beim Tier	11
VI.	Einwirkung der NLA auf die Nieren-	
	funktion bei Mensch und Tier	13
VII.	Methoden zur Prüfung der Nieren-	
	funktion	16
VIII.	Berechnung der klassischen Clearance	
	nach van SLYKE	17
	a) glomeruläre Filtration	17
	b) renale Plasmadurchströmung und	
	effektiver Nierenplasmastrom	19
IX.	Versuchsanordnung	21

Seite

X. Bestimmung der Inulin und PAH-Konzentration im Serum und Urin 23

XI. Ergebnisse 26

a) Urinausscheidung 26

b) Glomeruläre Filtration (Inulin-Clearance) 31

c) Effektiver Nierenplasmastrom (PAH-Clearance) 36

d) Tabellarische Zusammenstellung

XII. Diskussion 42

XIII. Zusammenfassung 45

XIV. Literaturverzeichnis 47

I. Einleitung

In den letzten Jahren fand die Neuroleptanalgesie (NLA) eine zunehmend häufige Anwendung als klinisches Narkoseverfahren. Da die Narkose aus einem komplexen Geschehen besteht, das sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt - wie Analgesie, Muskelrelaxierung, Bewußtlosigkeit und vegetative Dämpfung -, zeigte es sich aber im Laufe der Zeit, daß die sogenannte Mononarkose unter Verwendung nur eines einzigen Narkosemittels unter bestimmten Umständen unbefriedigend war. Mit der Einführung der Kombinationsnarkose, wie es die NLA darstellt, ergibt sich aber durch die Anwendung zweier Pharmaca die Frage über spezifische Organwirkung bzw. pharmakologische Nebenwirkungen dieses Kombinationspräparates.

Ziel unserer Versuchsreihe war es, im Tierversuch an Hunden, den Einfluß der Kombination von Fentanyl und Dehydrobenzperidol (DHBP), die intravenös verabreicht wurde, (NLA Typ II) auf die Nierenfunktion mittels klassischer Clearance-Methoden zu untersuchen.

II. Entwicklung der NLA und ihre Vorteile

Im Jahre 1954 wurde das kombinierte Narkoseverfahren unter Verwendung des Neurolepticums Chlorpromacin und

des Analgeticums Polamidon in die Tiermedizin eingeführt. Nach BRASS konnte die Applikation intravenös und nach FRITSCH intramuskulär erfolgen.

Am 12. Juli 1959 führten De CASTRO und MUNDELER auf dem 1o. französischen Anaesthesiekongress in Lyon den Begriff Neuroleptanalgesie ein.

Die wesentlichen Vorteile dieser Anaesthesiemethoden sind (De CASTRO und MUNDELER, 1962):

1. sehr geringe allgemeine Toxizität
2. sehr großer Sicherheitsbereich
3. große Reversibilität
4. günstige Herzkreislaufverhältnisse
5. wirksamer Schockschutz
6. schnelle Wiederherstellung nach der Narkose
7. keine Kontraindikationen, weder was das Alter des Patienten noch was Art und Dauer des Eingriffes angeht.

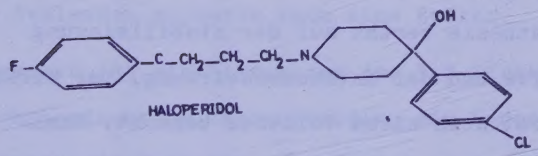
III. Pharmakologie der verwandten Substanzen - Struktur und Aufbau:

a) Neuroleptica

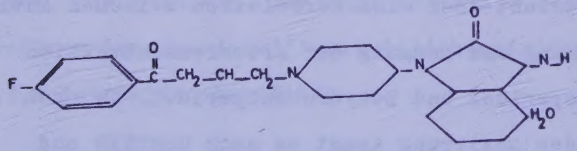
Die bekanntesten Neuroleptica sind die Phenothiazin-Derivate Acepromacin, Chlorpromacin und Levopromacin, das Prothipendyl, das Chlorprothixen, die Butyrophenon-

Derivate Haloperidol, Methylperidol, Haloanison und Dehydrobenzperidol.

Nach GURTHNER, DOENICKE und SPIESS kommen für die Neurolepsie neuerdings vorwiegend zwei Präparate in Betracht, das Haloperidol und das Dehydrobenzperidol. Beides sind Butyrophenon-Abkömmlinge, sogenannte stammhirnaktivierende Substanzen, im Gegensatz zu den kreislauflabilisierenden Substanzen der aliphatischen Phenothiazin-Derivate und Chlorprotixene.



HALOPERIDOL



DEHYDROBENZPERIDOL

Gegenüber den Phenothiazinen haben nach HENSCHEL die Butyrophenone folgende Vorteile:

1. ihre Toxizität, verglichen mit ihrer Wirksamkeit ist geringer, d.h. die therapeutische Breite ist größer
2. ihre allgemeine vegetative Wirkung weniger ausgeprägt
3. ihre antiemetische Komponente wesentlich stärker.

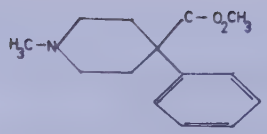
Die Butyrophenon-Derivate haben einen stark antiemetischen und kataleptischen Effekt. Sie bewirken einen Zustand, den französische Psychiater als Mineralisation bezeichnen. In diesem Zustand ist der Patient motorisch und psychisch indifferent. Ihre Bedeutung für die Anaesthesie beruht auf der Stabilisierung des Kreislaufes und der Antischockwirkung. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollends bekannt. Nach JANSSEN besteht aber eine Korrelation zwischen Antischockwirkung und Hemmung der Arterienkontraktion durch Haloperidol und Dehydrobenzperidol. Je nach der Höhe der Dosierung kommt es nach GURTNER und Mitarb. zu einer Erweiterung der arteriellen Strombahn und zu einer entsprechenden Vermehrung der kapillaren Durchblutung.

b) Analgetica

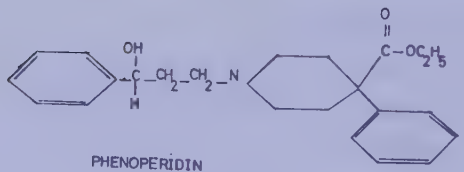
Unter den morphinartigen Analgetica wurden Morphin, Dextro-Moramid, Pethidin, Pirinitramid und Phenoperidin erprobt. Mit D-Moramid und Phenoperidin wurden die besten Ergebnisse erzielt, was auch SABATHIE von D-Moramid in seinem Vortrag auf dem Kongress für Anaesthesiologie in Wien 1962 bestätigte. GÜRTNER und Mitarb. beschreiben als Analgetica D-Morphin ähnliche Substanzen: Dextro-Moramid (Palfium, Jetrium) Phenoperidin und Fentanyl.

D-Moramid und Phenoperidin könnten zur Sucht führen, jedoch sind sie wegen der kurzen Wirkungsdauer und der fehlenden Euphorie kaum eine Gefahr.

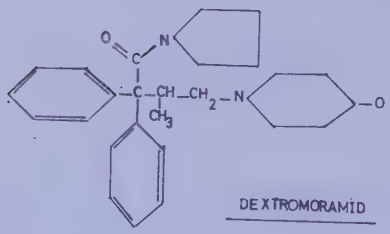
D-Moramid ist ein Abkömmling der 3,3 Diphenyl-prophylamin-Reihe. Phenoperidin, ein Norpethidin-Derivat, wie Pethidin. Fentanyl ist ein (1-3'-(4''-Fluor-benzoyl-4-(2'''-oxo-1'''-benzimidazolinyl)-1,2,3,6-tetrahydro-peridin).



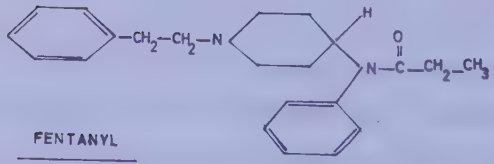
PETHIDIN



PHENOPERIDIN



DEXTROMORAMID



FENTANYL

Der Wirkungsort dieser Präparate ist das Atem- und Schmerzzentrum im Bereich der formatio reticularis.

Nebenwirkungen bestehen, wie bei allen morphinartigen Drogen in Atemdepression und Brechreiz. Die Wirkungsdauer und Intensität sind verschieden.

Am stärksten und kürzesten wirkt Fentanyl. Wirkungsdauer etwa 4o Minuten. Es folgen Phenoperidin, D-Moramid, Pethidin und Morphin. Alle Pharmaka müssen nach CASTRO und MUNDELER im Bereich der reaktiven Schmerzausschaltung dosiert werden. Diese Dosierung beträgt nach den Angaben von CASTRO und Mitarb. für Erwachsene bei D-Moramid durchschnittlich 5 bis 1o mg, bei Phenoperidin 3 bis 6 mg und bei Fentanyl o,o3 bis o.o6 mg/kg KG intramuskulär. Die durch die Analgetica hervorgerufene Atemdepression kann durch N-Allyl-Normorphin antagonisiert werden.

Heute werden zur NLA auf Grund der kürzeren und stärkeren Wirkung das Neurolepticum Dehydrobenperidol und das Analgeticum Fentanyl bevorzugt. Die Dosierung ist besser variierbar und es können bei den heute üblichen Dosen extrapyramidale Zustände weitgehend vermieden werden. Nach KREUSCHER, FREY und MADJIDI wird die eigentliche Anaesthesie am optimalsten mit 1o bis 2o mg Dehydrobenzperidol und o,3 bis o,4 mg Fentanyl intravenös eingeleitet und mit einem Lachgassauerstoffgemisch ergänzt. Durch Nachinjektion von o,o5 bis o,1 mg Fentanyl wird die Analgesie aufrecht erhalten.

IV. Abbau von Dehydrobenzperidol und Fentanyl

JANSSEN beschäftige sich speziell mit dem Abbau von Fentanyl und DHBP im Organismus. Nach ihm liegen die pharmakologischen und therapeutischen Dosen in einer Größenordnung von einigen Gamma/kg kG. Es ist somit äußerst schwierig, sogar mit Hilfe von radioaktivem Material diese kleinen Mengen in vivo zu finden, um eventuelle Abbauprodukte zu isolieren und ihre Struktur zu finden. Er nimmt an, daß Fentanyl zu Norfentanyl abgebaut wird. Diese oxydative Dealkylierung, bei der die n-Phenyl-äthylgruppe in Phenylacetaldehyd umgewandelt wird, wird enzymatisch beschleunigt durch Oxydasen, die sich hauptsächlich in der Leber befinden. Das Phenylacetaldehyd wird dann weiter oxydiert zu Phenylessigsäure. während das sekundäre Amin, Norfentanyl hydrolysiert werden kann zu 4 anilino-piperidin und Propionsäure.

Als auffällige Tatsache sei zu erwähnen, daß sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Gabe Fentanyl sehr schnell resorbiert wird. Nach intravenöser Gabe tritt der maximale Effekt sofort auf, nach intramuskulärer oder subcutaner Injektion nach einigen Minuten. Wie sich diese Dosen mit solcher Geschwindigkeit im Körper verteilen, ist bis heute noch nicht sicher bekannt.

V. Anwendung der NLA bei Mensch und Tier und deren Wirkung auf verschiedene Organe

a) Beim Menschen:

Nach den Angaben verschiedener Autoren wirkt sich die Neuroleptanalgesie mit DHBP und Fentanyl auf menschliche Organe und Kreislauf folgendermaßen aus:

Nach BUHR und HENSCHEL sind für die Kreislaufverhältnisse während der NLA zwei Phasen typisch:

1. eine Phase der Stabilisierung
2. eine Phase der Stabilität.

Während der Phase der Stabilisierung, wohl auf die Wirkung von DHBP zurückzuführen, finden sie eine mäßiggradige Weitstellung der Gefäßperipherie, jedoch ohne Tonusverlust. Es resultiert kein nennenswerter Blutdruckabfall.

Dosierung der verabreichten Pharmaka, Intubation, Muskelrelaxans, künstliche Beatmung oder extreme Lagerung sind Faktoren, die in der Stabilisierungsphase vorübergehende Kreislaufveränderungen bewirken können, vorwiegend in Form von kurzfristigen Blutdruck- und Pulsanstiegen, vor allem, wenn die Analgesie noch nicht ausreichend ist. Nach kurzer Zeit wird die Phase der Stabilität erreicht, die für die Gesamtdauer der NLA anhält.

SCHAPER und Mitarb. stellten fest, daß es nach Dauerinfusion von DHBP zu einer raschen Zunahme der effektiven Lungenventilation, zu einer starken Zunahme der peripheren Durchblutung, zu einer mäßigen Zunahme des Herzzeitvolumens und zu einer Zunahme der Herzfrequenz kam.

Nach KREUSCHER fanden sich bei 1o freiwilligen Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von 2o mg DHBP keine signifikante Beeinflussung der Herzkontraktilität. Bei Mitralstenoseoperierten konnte ZINDLER zeigen, daß Blutdruck und Puls nur geringe Veränderungen aufwiesen. Das Herzzeitvolumen senkte sich nur gering, durchschnittlich auf 96,6% des Ausgangswertes als tiefsten Wert. Bei 95 Patienten beider Geschlechter wurden nach 1o1 größeren chirurgischen Eingriffen prae- und postoperativ 13 verschiedene Leberfunktionsprüfungen durchgeführt. (BOGER und TORLETTA). Die fünf Tage nach der Operation entnommenen Leberfunktionsproben zeigten gegenüber den zuvor entnommenen keine signifikante Veränderung.

SCHELLENBERGER und GÜRTNER führten Untersuchungen über die Leberbelastung nach NLA an gesunden freiwilligen Versuchspersonen und im Tierversuch ohne vorherige medikamentöse Belastung durch.

Bei den Versuchspersonen wurden als Leberfunktionsproben die Bestimmung der Benzoylcholinesterase-Aktivität im Serum (BChE), die an Empfindlichkeit etwa dem Bromsulphthaleintest gleich kommt, vorgenommen. 19 Probanden erhielten nüchtern jeweils morgens 25 mg DHBr und o,5 mg Fentanyl als Thalamonal intravenös.

Im Tierexperiment wurden Ratten verwandt, welche o,25 mg DHBr und o,oo5 mg Fentanyl pro 1oo g Körpergewicht erhielten. Bei ihnen wurde die Leber pathologisch-anatomisch, histochemisch und enzymhistochemisch untersucht. Weder morphologisch noch histochemisch konnte ein toxischer Einfluß auf die Leberzelle nachgewiesen werden.

Auch die klinischen Untersuchungsergebnisse an den gesunden Versuchspersonen sprachen gegen eine Störung der Leberfunktion nach NLA.

b) <u>beim Tier:</u>

Nach GARDOCKI und JELINOSKI bewirkt Fentanyl bei narkotisierten Tieren Blutdruckabfall, Bradykardie, sowie Abnahme von Atemfrequenz und Atemvolumen. Fentanyl scheint ebenso wie Morphin die normale Funktion des Atemzentrums zu beeinträchtigen, was zum Schwitzen beim Menschen und zum Hecheln beim Hund führen kann (SOMA und SHILLS).

Eine eindeutige Einschränkung der O_2-Aufnahme zeigte GEMPERLE an Versuchen mit Hunden. Bereits 1o Minuten nach Injektion von DHBP und Fentanyl wurde eine Herabsetzung der O_2-Aufnahme von 45 bis 5o% des Normalruhewertes erreicht.

In Amerika haben SOMA, SHIELDS (1964) sowie JELNOSKY und FIELD (1964) die NLA bei Hunden angewandt. Sie fanden als optimale Dosis 1,5 bis 2,o mg DHBP und o,o3 bis o,o4 mg Fentanyl/kg KG intramuskulär. Damit wurde ein 1 1/2-stündiger Dämmerschlaf erreicht. Durch Gaben von Atropin konnte eine Bradycardie vermieden werden. Ähnliche Versuche wurden von JELNOSKY und FIELD an Schafen, Katzen und Rindern vorgenommen. Hier stellte man aber fest, daß diese Kombination zu zentralen Erregungszuständen führte und damit unbrauchbar war.

MORTELMANS, MARSBOOM und Mitarb. erhielten mit der Kombination DHBP und Fentanyl wiederum gute Ergebnisse bei Affen. Zur Betäubung von Primaten genügten 2 mg DHBP und o,o2 mg Fentanyl/kg KG, bei niedrigeren Affen gaben sie 2 mg DHBP und o,o4 mg Fentanyl/kg KG. Oral wirkte die Dosierung sowohl bei Primaten als auch bei niedrigeren Affen nach 45 Minuten und führte zu einem einhalbstündigen Schlaf.

VI. Einwirkung der NLA auf die Nierenfunktion bei Mensch und Tier

SCHAPER und Mitarb. stellten fest, daß nach Dauerinfusion mit DHBP die renale Clearanceausscheidung von Inulin und PAH zunimmt, während sich die Kalium- und Natriumausscheidung nicht signifikant änderte.

AUBERGER untersuchte mittels des Clearance-Verfahrens an einem vergleichbaren Patientengut praeoperativ und intraoperativ den Einfluß der NLA auf die Nierenfunktion bei Organgesunden.

An 1o nierengesunden Patientinnen im Alter zwischen 17 und 3o Jahren mit einem Körpergewicht von 58 bis 67 kg mit der Diagnose Hüftdysplasie, wurde in NLA eine hüftnahe Oberschenkelosteotomie durchgeführt. Während der Operation traten keinerlei Komplikationen auf.

Anaesthesietechnik: NLA, Praemedikation 1,5 bis 2,5 ml Thalamonal 3o bis 45 Minuten vor Einleitung der Anaesthesie. Narkoseeinleitung mit 6 bis 8 ml DHBP und 1o ml Fentanyl nebst Sauerstoff- Lachgas 2:6 l/Minute und Intubation, bei Gabe von 4o - 6o mg Suxamethonium. Durch die relativ hoch dosierten Anaesthesiemittel wurde die Gewähr geleistet, daß gleichzeitig kein adrenergischer Stress auf die Niere einwirken konnte.

Gemessen wurde die Urinausscheidung, die glomeruläre Filtration (Inulin-Clearance) und die Nierenplasmadurchströmung (PAH-Clearance). Die präoperativen Kontrollwerte wurden 2 - 3 Tage vor der Operation ermittelt und mit den unter der Operation und der Anaesthesie gewonnenen Größen verglichen. Die Werte wurden auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 m^2 umgerechnet.

Im Vergleich zu anderen Narkosemitteln wie Äther, Cyklopropan und Methoxyflurane, übte die NLA einen verhältnismäßig geringen Einfluß auf die Nierenfunktion aus.

BIHLER bestimmte bei 15 Patienten prä-, intra- und 2 Tage post operationem bei Eingriffen in NLA die endogene Kreatininclearance. Bei 11 Patienten (Gruppe A) fand sich am Operationstag ein Clearanceabfall um 23%, am 2. postoperativen Tag war der Ausgangswert nahezu wieder erreicht. Bei vier Patienten (Gruppe B) kam es intra- und postoperativ zu einem Clearanceanstieg, was offenbar auf die operative Beseitigung eines Abflußhindernisses zurückzuführen war.

Auch hier zeigte es sich, daß die NLA auf die glomeruläre Filtrationsrate einen geringen Einfluß ausübt. KRITSCH und van ZUYLEN untersuchten die klinische Verwendbarkeit der Kombination DHBP und Fentanyl zur

chirurgischen Betäubung des Hundes und prüften den Einfluß der NLA auf die Nierenfunktion. Die Untersuchungen wurden an 5 klinisch gesunden Schäferhundbastardrüden durchgeführt. Die Versuche erfolgten an stehenden Hunden, da nach THURAU (1961) die Nierendurchblutung am optimalsten in der physiologischen Haltung gewährleistet würde. Unter Röntgenkontrolle wurde ein Dauerkatheter bis zum Blasenhals vorgeschoben.

Als Praemedikation verabreichte man den Tieren 2 mg DHBP/kg KG intramuskulär. Nach einigen Minuten zeigte sich die Wirkung in Müdigkeit und leichtem Zittern. Nach 1o Minuten wurden o,1 mg Fentanyl/kg KG intravenös gegeben. Völlige Analgesie trat 5 bis 1o Minuten später ein. Die Pulsfrequenz sank meist um 2o bis 3o%, die Atemfrequenz um 3o bis 4o% ab. Wenn als Ausdruck des Wachwerdens der Zwischensehnenreflex ausgelöst werden konnte, wurden o,o5 bis o,1 mg Fentanyl/kg KG intravenös nachinjiziert. 6o und 12o Minuten nach Beginn wurden je 2 mg DHBP/kg KG zwecks Sedierung nachgegeben.

Zur Prüfung der Nierenfunktion wurden Clearanceuntersuchungen vorgenommen. 1 bis 2 1/2 Stunden nach Applikation von DHBP und Fentanyl wurde die Nierenleistung geprüft. Die glomeruläre Filtration ermittelte man mit Hilfe der Inulinclearance, die renale Plasmadurch-

strömung mit der PAH-Clearance. Die hier gefundenen Ergebnisse zeigten eine Zunahme der glomerulären Filtration und der tubulären Rückresorption bei gleichbleibendem Plasmadurchfluß der Niere.

VII. Methoden zur Prüfung der Nierenfunktion

Die quantitative Analyse der Nierenpartialfunktionen beruht auf dem Clearance-Prinzip. Nach REUBI stellt die Clearance-Technik zur Bestimmung des Filtrates und der Plasmadurchströmung die wichtigste Errungenschaft der klinischen Nephrologie innerhalb der letzten 2o Jahren dar.

1928 wurde der Begriff Clearance von MÖLLER, INTOSH und van SLYKE zunächst für die Ausscheidung von Harnstoff geschaffen, später jedoch von JOLLIFFE und SMITH auch auf andere harnfähige Stoffe bezogen. Der Grundgedanke besagt, daß die absolute Menge eines Stoffes, der im Harn ausgeschieden wird, vorher Bestandteil des Plasmas gewesen sein muß.

Nach van SLYKE wird der Begriff Clearance als diejenige virtuelle Plasmamenge definiert, die in den Nieren innerhalb einer gegebenen Zeit von einer bestimmten Substanz befreit (geklärt) wird.

Berechnung der klassischen Clearance nach van SLYKE

Die Clearance wird nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{U \cdot V}{P_x}$$

C = Plasmavolumen (Glomerulumfiltrat) ml/min.

P_x = Konzentration der entsprechenden Substanz im Plasma mg/ml

U = Urinkonzentration mg/ml

V = Urinvolumen ml/min.

a) Glomeruläre Filtration

Die glomeruläre Filtration wird mit Hilfe einer Substanz X bestimmt, die in den Glomerula filtriert, in den Tubuli aber weder sezerniert noch rückresorbiert wird.

In den Tubuli wird der größte Teil des Primärharns rückresorbiert. Wird also die beschriebene Substanz X im Bereich der Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert, so steigt die Urinkonzentration dieses Stoffes proportional der rückresorbierten Urinmenge an.

Wenn U_x = Konzentration der Substanz X im Blasenurin und V = Menge des entleerten Urins ist, entspricht die Menge der pro Minute vom Körper ausgeschiedenen Substanz X: $U_x \times V$.

Diese Menge ist der in den Glomerula filtrierten Menge der Substanz X gleichzusetzen.

$$C \times P_x = U_x \times V \text{ oder } C = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

Die an eine solche Substanz gestellten Anforderungen erfüllt weitgehend das Inulin. Inulin ist ein aus Fruktosemolekülen aufgebautes Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von etwa 5000. Die Größe des Moleküls und seine besondere Struktur sprechen a priori gegen die Möglichkeit einer Rückresorption in den Tubuli. Beim Menschen liegen die Inulinclearance-Werte bei etwa 110-150 ml/min., bezogen auf 1,73 m^2 Körperoberfläche.

REHBERG ging davon aus, daß das endogene Kreatinin vorwiegend in den Glomerula filtriert wird und schlug zur Messung des Glomerulumfiltrates deshalb diese Substanz vor.

Er fand Übereinstimmung zwischen endogenen und exogenen Kreatinin-Clearance-Werten. Die heute angenommenen Normalwerte für die endogene Kreatinin-Clearance liegen zwischen 80-200 ml/min., ebenfalls bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m^2.

Von MILLER und WINKLER, sowie von SHANNON wurde jedoch später nachgewiesen, daß die Clearance-Werte für das exogene Kreatinin beim Menschen höher liegen als jene

für das Inulin, was offensichtlich darauf zurückzuführen ist, daß ein geringer Anteil des Kreatinins auch von den Tubuli sezerniert wird. Bei Hunden konnte festgestellt werden, daß sowohl die Werte für das exogene Kreatinin, als auch die für das Inulin übereinstimmen.

b) Renale Plasmadurchströmung und effektiver Nierenplasmastrom

Bei der Bestimmung der renalen Plasmadurchströmung folgt man dem FICK'schen Prinzip. Hiernach kann die Durchblutung eines Organes berechnet werden, vorausgesetzt, daß dieses Organ eine chemisch bestimmbare Substanz aufnimmt oder ausscheidet, und vorausgesetzt, daß die in der Minute ausgeschiedene oder aufgenommene Substanzmenge und die Konzentration dieser Substanz im arteriellen und venösen Blut bekannt sind.

Es gilt für die Plasmadurchströmung der Niere:

$$\text{Renale Plasmadurchströmung} = \frac{U \times V}{P - R}$$

V = Urinzeitvolumen (ml/min)

U = Konzentration der ausgeschiedenen Substanz im Urin

P = Konzentration der Substanz im arteriellen Blut

R = Konzentration der Substanz im Nierenvenenblut.

Da die Bestimmung der Substanzkonzentration im Nierenvenenblut schwierig ist, mußte man eine Substanz suchen, die durch die Niere so vollständig und so rasch ausgeschieden wurde, daß die Konzentration der betreffenden Substanz im Nierenvenenblut vernachlässigt werden konnte.

Bei Vernachlässigung der Konzentration der Substanz im Nierenvenenblut ergab sich:

Effektiver Nierenplasmastrom = $\frac{U \times V}{P}$

Die Differenz zwischen renaler Plasmadurchströmung und effektivem Nierenplasmastrom beträgt 8%.

Phenolrot wurde von ROSNTREE und Mitarbeiter in die Nierenfunktionsdiagnostik eingeführt. Weiterhin sind die bekannten jodierten Verbindung wie Diodrast, PER Abrodil u.a. zu erwähnen.

SMITH und Mitarbeiter führten mit dem p-aminohippursaurem Natrium (PAH) eine Substanz ein, die mit derselben Geschwindigkeit wie die oben erwähnten jodhaltigen Kontrastmittel ausgeschieden wird, diesen gegenüber aber den Vorteil hat, daß die praktische Durchführung der PAH-Analyse wesentlich einfacher als die der jodhaltigen Substanz ist. Beim Menschen liegen die Clearance-Werte für PAH bei etwa 5oo bis 6oo ml/min. Dies entspricht dem normalen Plasmafluß durch die Niere. Der Wert wird auf eine durchschnittliche Körperfläche von 1,73 m^2 bezogen.

IX. Versuchsanordnung

Unsere Versuche wurden an 9 Schäferhundbastarden vorwiegend männlichen Geschlechts, mit einem Gewicht von 23 bis 28 kg durchgeführt. Die Hunde bekamen vor dem Versuch eine Normalernährung, erhielten keine Medikamente und die Fütterung wurde 1 Tag vor Versuchsbeginn eingestellt.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit o,5 g Propanidid und 50 mg Succinylcholin intravenös, anschließend sofortige Intubation und kontrollierte Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch 2 l: 1l/min. Die Tiere wurden in Rückenlage ausgestreckt auf dem Operationstisch gelagert und an den vier Läufen fixiert.

Über einen Katheter, der über die linke Arteria femoralis in die Aorta abdominalis eingelegt wurde, konnte der Blutdruck fortlaufend gemessen und über einen Schreiber registriert werden.

In der rechten Vena femoralis lag ein Venenkatheter zur Blutentnahme. Eine Dauerinfusion - Ringerlösung - mit gleichbleibender Geschwindigkeit, 30 Tropfen pro Minute, wurde über eine Kanüle am rechten Vorderlauf angelegt. Gleichzeitig injizierten wir über eine Braunüle am linken Vorderlauf Inulin und PAH zunächst 20 Minuten lang mit einer Menge von 3,75 ml/min. (Schnellinfusion),

anschließend 1,5 ml/min mit einer Motorspritze über die gesamte Versuchsdauer, womit eine exakte Zufuhr der angegebenen Infusionsmenge in der Zeiteinheit ermöglicht wurde.

Die Infusion hatte folgende genaue Zusammensetzung: 4oo ml Ringerlösung enthielten 5 g Inulin (= 1 Ampulle) + 6 ml 2o%iges PAH. Von einem Hautschnitt aus wurden beide Ureteren freigelegt, am blasennahen Ende unterbunden, proximal der Stenose eröffnet und zwei Katheter bis zum Nierenbecken vorgeschoben und eingebunden, womit eine genaue Erfassung des ausgeschiedenen Urins möglich wurde. 6o Minuten nach Beginn der Erstinfusion mit PAH und Inulin Beginn der ersten Clearanceperiode.

Die Blutentnahme erfolgte zu Beginn und am Ende einer jeden Clearanceperiode. Die Dauer einer Periode betrug 2o Minuten. Der Urin wurde für jede Niere getrennt gesammelt.

Als Kontrollwert zu den unter dem Einfluß der NLA gewonnenen Werte diente das arithmetische Mittel aus 2 - 3 Vorperioden. Am Ende dieser Vorperioden wurde den Tieren zwischen 1o und 25 mg DHBP und o,5 mg Fentanyl intravenös verabreicht.

Unter dem Einfluß dieser beiden Mittel sind 4 weitere Hauptclearanceperioden durchgeführt worden.

Simultan wurden während der Clearanceperioden folgende Parameter ermittelt:

1. Urinausscheidung
2. die glomeruläre Filtration mittels Inulinclearance
3. der effektive Nierenplasmastrom mittels PAH-Clearance.

A. Bestimmung der Inulin- und PAH-Konzentration im Serum und Urin

Als PAH-Lösung benutzten wir Nephrotest, Hersteller: CASELLA-Farbwerke Mainkur, Frankfurt/M.-Fechenheim.

Die PAH wurde durch Diazotieren mit salpetriger Säure, Bindung der überschüssigen salpetrigen Säure mit Aminisulfosäure und Kuppeln mit Bromwasserstoff-saurem Äthylnaphthylamin zu einem roten Farbstoff, dessen Extinktionsmaximum bei 525 nm gemessen wurde, bestimmt.

Die Inulin-Bestimmung fand durch Umsetzen mit Anthron in Schwefel-saurer Lösung bei 56° C und Messung der gebildeten blau-grünen Färbung bei 578 nm statt.

Inulin-Hersteller: Deutsche LAEVOSAN-Gesellschaft, C.F. BOEHRINGER und Söhne GmbH, Mannheim-Waldhof.

Arbeitsgang im Labor:

1. Serumgewinnung

   Zunächst wurden die Blutproben, welche sich in Mikroreagenzgefäßen befanden, 1 Minute zentrifugiert.

2. Enteiweißung

Es wurden in so viel Mikroreagenzgefäßen, wie Blutproben vorhanden waren, 2oo /ul destiliertes Wasser
1oo /ul Zinksulfatlösung
1oo /ul o,5 Natronlauge pipettiert,
3o sec geschüttelt und
je 5o/ul Serum des zuvor zentrifugierten Blutes hinzugegeben. Anschließend wurde erneut 1 Minute geschüttelt und zentrifugiert.

3. PAH-Bestimmung

Von der überstehenden Lösung der enteiweißten Serumproben wurden je 2oo /ul in Mikroreagenzgefäßen pipettiert. Es wurden dann nacheinander je 5o /ul n/1o HCL
2o /ul Natriumnitritlösung
hinzugegeben, geschüttelt und 5 Minuten stehen gelassen. Dann wurden 2o /ul Aminosulfosäurelösung hinzugefügt, geschüttelt und erneut 5 Minuten stehen gelassen.

Als letztes fügte man je 2o /ul bromwasserstoffsaure Äthylnaphthylamin-Lösung hinzu und schüttelte erneut.

Nach 2 bis 6 Stunden wurde die Extinktion des mit PAH versetzten Blutes verglichen mit der ersten Blutentnahme, welche als Blindprobe galt und im Spektralphotometer-ZEISS PMQ II bei Wellenlänge 525 nm gemessen. (Hier lag das Absorptionsmaximum).

Die Auswertung erfolgte über eine Eichkurve.

4. Inulin-Bestimmung

Zu 5oo /ul eiskaltem Antronreagenz wurden 5o /ul der enteiweißten Serumproben pipettiert. Nach 3o Sekunden Schütteln wurden die Gefäße genau 1o Minuten in den Termostaten bei 56° C gestellt und anschließend innerhalb 3o Minuten photometriert.

Die Extinktionen wurden wie unter der PAH-Bestimmung beschrieben, bei wellenlänge 578 nm im Spektralphotometer ZEISS PMY II in 1o mm Mikro-Absaugküvetten gemessen.

Auswertung: über eine Eichkurve.

Total-Clearance (ml/min) $\frac{Vol_{(U/min)} \times Konz._{(U/ml)}}{Konz.\ (Serum/ml)}$

Die Inulin- und PAH-Bestimmung im Urin erfolgte nach der gleichen Methode wie die Bestimmung im Serum nur unter Verdünnung 1:1ooo.

XI. E R G E B N I S S E

a) Urinausscheidung

Bei 6 Hunden konnten wir unter dem Einfluß der NLA mit DHBP und Fentanyl während der 1. Hauptperiode eine Abnahme der Urinvolumina feststellen. (Hund Nr. I, III, IV, V, VI, VIII)

Hund Nr. I: Kontrollwert (KW) o,3o5 ml/min, Wert der 1. Hauptperiode o,139 ml/min. Im Verlaufe der 2., 3. und 4. Periode nahm die Urinausscheidung wieder zu. Wert der 4. Periode o,27o ml/min. Der Kontrollwert wurde nicht erreicht.

Hund Nr. III: KW o,384 ml/min, Wert der 1. Hauptperiode o,318 ml/min. Bei diesem Tier stieg die Urinausscheidung bis zur 4. Periode über den KW-Wert an (o,412 ml/min).

Hund Nr. IV: KW o,462 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,256 ml/min. Hier blieb wiederum die Urinausscheidung trotz anfänglichem Anstieg auf o,547 ml/min (2. Periode) mit o,357 ml/min am Ende der 4. Periode unter dem KW.

Hund Nr. V: KW o,463 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,134 ml/min. Nach anfänglichem weiteren Abfall stieg bei diesem Tier die Urinausscheidung erheblich über den KW-Wert an (1,768 ml/min).

Hund Nr. VI: KW o,253 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,224 ml/min. Auch hier kam es im Laufe der weiteren Perioden zu einer Zunahme der Urinausscheidung über den KW-Wert (o,364 ml/min).

Hund Nr. VIII: KW o,172 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,134 ml/min. Ähnlich wie bei Hund Nr. V stieg hier wiederum die Urinausscheidung bis zur 3. Periode erheblich über den KW an (1,17o ml/min).

Bei 3 Hunden kam es unmittelbar nach der Injektion von DHBP und Fentanyl nach der 1. Hauptperiode zu einem Anstieg der ausgeschiedenen Urinmenge (Hund Nr. II, VII, IX).

Hund Nr. II: KW o,358 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,572 ml/min. Im Verlaufe der nächsten Periode nahm zunächst die Urinausscheidung wieder ab, stieg dann aber wiederum im Verlaufe der folgenden Sammelperioden auf o,637 ml/min an.

Hund Nr. VII: KW o,268 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,4o9 ml/min. Bei diesem Tier nahm die Urinausscheidung während der folgenden Perioden stetig zu und stieg bis zur 4. Periode bis fast auf das doppelte des KW an.

Hund Nr. IX: KW o,518 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode o,645 ml/min. Auch hier konnten wir im Verlaufe der folgenden Perioden eine konstante Zunahme des Urinvolumens feststellen.

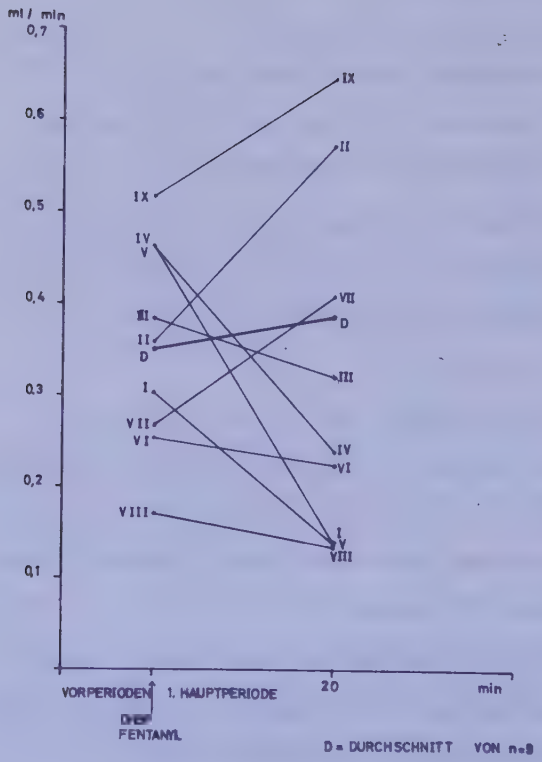


Abb. 1: Graphische Darstellung der KW, (Kontrollwerte), ermittelt aus den Vorperioden, für die Urinvolumina bei 9 Hunden (I bis IX) im Vergleich zu den Werten der 1. Hauptperiode unter dem Einfluß der NLA.
D = Durchschnittswert von n = 9

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, daß bei 3 Hunden nach Injektion von DHBP und Fentanyl die Urinausscheidung während der 1. Hauptperiode zunahm, bei 6 Hunden dagegen die Urinausscheidung nach der Injektion abnahm.

Von den 9 Hunden betrug der mittlere KW der Urinausscheidungen o,349 ± o,12 ml/min, nach der 1. Hauptperiode o,385 ± o,19 ml/min, der 2. Periode o,336 ± o,2o ml/min, der 3. Periode o,51o ± o,23 ml/min, der 4. Periode o,635 ± o,47 ml/min.

Außer bei 2 Tieren, die bis zur 4. Periode einen excessiven Anstieg der Urinausscheidung zeigten, näherten sich doch bei allen anderen Tieren die Urinausscheidungen bis zur 4. Periode den Kontrollwerten.

Der rechnerisch ermittelte, mittlere Durchschnittswert der Urinausscheidungen aller 9 Hunde der 4. Periode, der fast um die doppelte Menge über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag, ist auf den erheblichen Anstieg der Urinausscheidung von Hund V und VIII nach der 2. bzw. 3. Periode zurückzuführen.

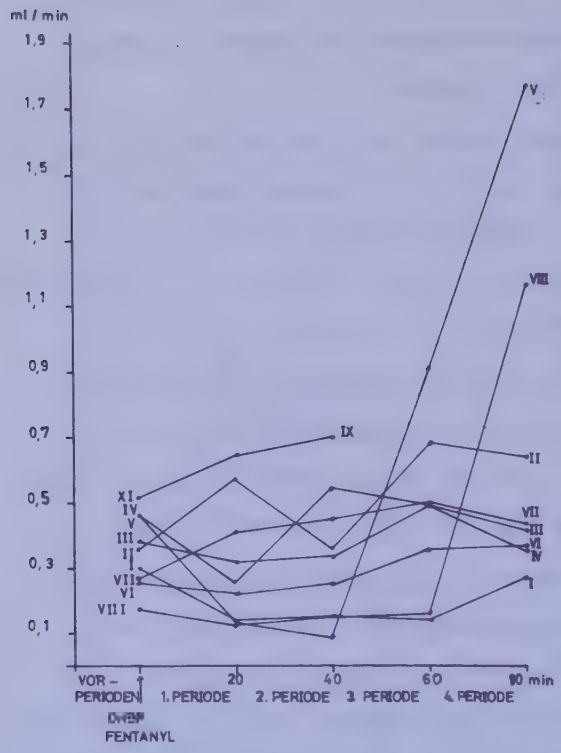


Abb. 2: Urinvolumina wie in Abb. 1, unter Hinzufügung der 2., 3. und 4. Periode.

b) Glomeruläre Filtration (Inulin-Clearance)

Bei 6 Hunden (Nr. I, II, VI, VII, VIII und IX) kam es nach der Injektion von DHBP und Fentanyl zu einem Anstieg der Inulin-Clearance-Werte.

Hund Nr. I: KW 4o,6 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 52,9 ml/min. Während der 2. Periode stieg die Inulin-Clearance weiter an auf 68,o ml/min, fiel jedoch im Laufe der 3. und 4. Periode wieder ab auf 51,o ml/min.

Hund Nr. II: KW 4o,21 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 71,6o ml/min. Bei diesem Tier kam es in den folgenden Perioden zu einem erheblichen Abfall der Clearance-Werte. Tiefster Wert 8,76 ml/min.

Hund Nr. VI: KW 37,76 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 39,52 ml/min. Auch hier sahen wir während der folgenden Perioden einen starken Clearance-Abfall, wobei bei der 2. Periode ein Wert von 6,8o ml/min erreicht wurde.

Hund Nr. VII: KW 99,63 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 176,56 ml/min. Bei diesem Tier fielen die Inulin-Clearance-Werte kontinuierlich über 165,39 ml/min (2. Periode), 133,8o ml/min (3. Periode) auf 1o3,77 ml/min (4. Periode) ab.

Hund Nr. VIII: Kw 3o,36 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 33,41 ml/min. Hier verhielten sich die

Werte im Vergleich zu Hund Nr. VII genau gegensätzlich, es kam nämlich zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inulin-Clearance-Werte. Über 33,67 ml/min (2. Periode), 35,84 ml/min (3. Periode) wurde nach der 4. Periode ein Wert von 44,8o ml/min erreicht.

Hund Nr. IX: KW 129,29 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 131,9o ml/min. Bei diesem Hund fiel anschließend der Clearance-Wert wieder auf 91,61 ml/min ab.

Bei 3 der untersuchten Hunden (Nr. III, IV und V) trat dagegen nach der NLA mit DHBP und Fentanyl ein Abfall der Inulin-Clearance-Werte ein.

Hund Nr. III: KW 5o,o4 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 4o,56 ml/min. Hier kam es nach den beiden folgenden Perioden zu einem weiteren Anstieg der Clearance-Werte. Während der 4. Periode sahen wir jedoch einen Abfall (38,93 ml/min), bis unter den Ausgangswert.

Hund Nr. IV: KW 7o,o2 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 42,52 ml/min. Auch bei diesem Tier stiegen die Clearance-Werte während der beiden folgenden Perioden an, um bei der 4. Periode erneut unter den Ausgangswert abzufallen.

Hund Nr. V: kW 58,6 ml/min. wert der 1. Hauptperiode 17,45 ml/min. Während der nächsten Periode kam es zunächst zu einem Abfall, dann zu einem Anstieg bis fast zum kW und während der 4. Periode erneut zu

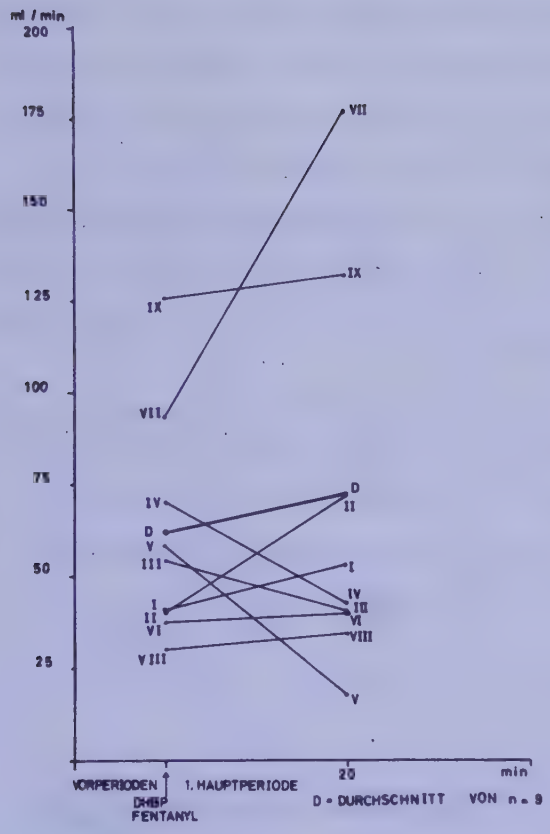


Abb. 3: Graphische Darstellung der kW (Kontrollwerte) wie in Abb. 1, für die Inulin-Clearance-Werte bei 9 Hunden (I bis IX) im Vergleich zu den Werten der 1. Hauptperiode unter dem Einfluß der NLA.

D= Durchschnittswert von n = 9

Bei 6 Hunden kam es nach der Injektion von DHBP und Fentanyl nach der 1. Hauptperiode zu einem Anstieg der Inulin-Clearance-Werte. Bei 3 Hunden fielen nach der 1. Hauptperiode die Inulin-Clearance-Werte ab.

Der mittlere Durchschnittswert nach der NLA lag um 0,98 ml/min über dem mittleren Kontrollwert.

Obwohl hier die Inulin-Clearance-Werte eine Tendenz zum Anstieg zeigten, fanden wir dennoch im Verlaufe von 4 Perioden bei allen Hunden eine Annäherung an die Ausgangswerte.

Der Mittelwert aus den KW der 9 untersuchten Tiere betrug 61,8 ± 31,0 ml/min. Der Mittelwert der 1. Hauptperiode 71,6 ± 49,6 ml/min, der 2. Periode 62,4 ± 46,4 ml/min, der 3. Periode 60,8 ± 38,10 ml/min, der 4. Periode 59,3 ± 25,80 ml/min.

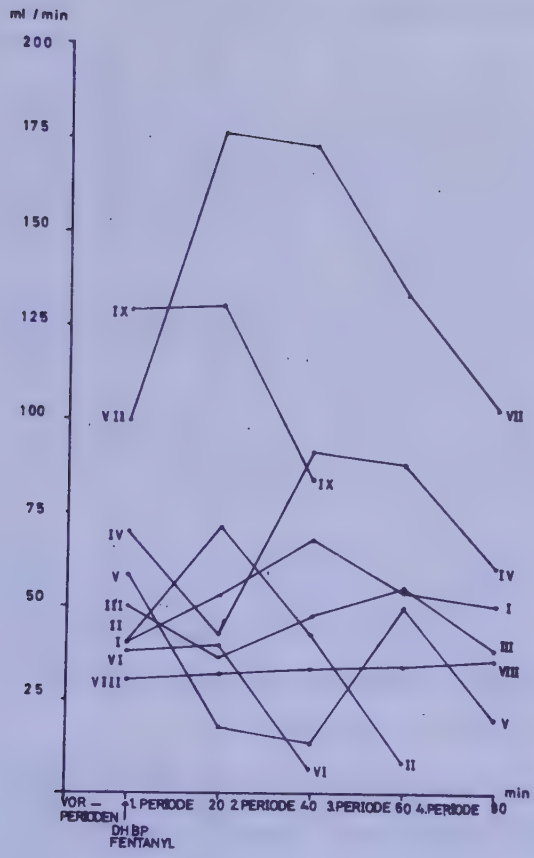


Abb. 4: Inulin-Clearance-Werte wie in Abb. 3, unter Hinzufügung der 2., 3. und 4. Periode.

c) Effektiver Nierenplasmastrom (PAH-Clearance)

Bei 6 Hunden (Nr. I, III, IV, V, VII und VIII) nahm die PAH-Clearance nach der NLA ab.

Hund Nr. I: KW 133 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 119 ml/min. Während der folgenden Perioden stieg die PAH-Clearance zunächst über den Ausgangswert an, fiel dann aber wieder unter den KW-Wert ab (109 ml/min).

Hund Nr. III: KW 133,4 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 92,9 ml/min. Auch hier kam es zunächst zu einem Anstieg über den KW hinaus, dann aber während der 4. Periode zu einem erneuten Abfall bis annähernd an den KW (142,1 ml/min).

Hund Nr. IV: KW 347,45 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 191,8 ml/min. Während der beiden folgenden Perioden stieg der PAH-Wert über den KW an, fiel aber nach der 4. Periode erneut unter den Ausgangswert ab (272,9 ml/min).

Hund Nr. V: KW 108,66 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 36,4 ml/min. Bei diesem Tier sahen wir zunächst einen erheblichen Abfall während der 2. Periode, dann aber einen Anstieg bis über das doppelte des KW (224,5 ml/min).

Hund Nr. VII: KW 187,7 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 151,4 ml/min. Im Verlaufe der folgenden

Perioden kam es hier anfangs zu einem erheblichen Anstieg des PAH-Clearance-Wertes, dann zu einem starken Abfall und erneut wieder zu einem Anstieg auf 137,19 ml/min.

Hund Nr. VIII: KW 113,23 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 1o2,2 ml/min. Hier fanden wir während der nächsten Perioden zunächst eine Zunahme der Clearance-Werte, dann wieder eine Abnahme. Nach der 4. Periode zeigte sich erneut ein Anstieg des effektiven Nierenplasmastromes über den KW (146,9 ml/min).

Bei 3 Hunden (II, VI, IX) nahm der effektive Nierenplasmastrom nach der Injektion von DHBP und Fentanyl zu.

Hund Nr. II: KW 135,9 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 247,o ml/min. Während der nächsten Perioden nahm der PAH-wert zunächst wieder ab, stieg dann jedoch bis zur 4. Periode auf einen Wert von 199,o ml/min an.

Hund Nr. VI: KW 97,37 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 111,9 ml/min. Bei diesem Tier stieg der Wert bei der 2. und 3. Periode an (144,6 ml/min), fiel dann nach der 4. Periode auf 129,o ml/min ab, lag damit aber immer noch über dem KW.

Hund Nr. IX: KW 228,3 ml/min. Wert der 1. Hauptperiode 238,9 ml/min. Bei diesem Hund kam es während der nächsten Perioden zu einem Abfall der PAH-Clearance-Werte bis unter den Ausgangswert (159,4 ml/min).

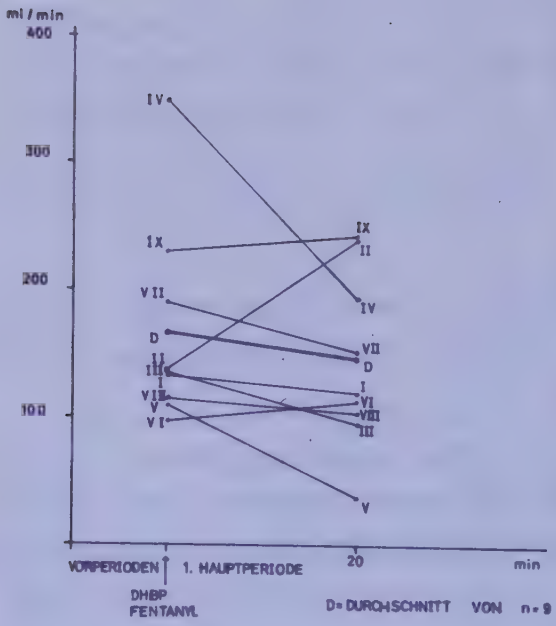


Abb. 5: Graphische Darstellung der KW (Kontrollwerte), ermittelt aus den Vorperioden, für die PAH-Clearance bei 9 Hunden (I bis IX) im Vergleich zu den Werten der 1. Hauptperiode unter dem Einfluß der NLA.

D= Durchschnittswert von n = 9

Bei 6 Hunden kam es nach der NLA mit DHBP und Fentanyl nach der 1. Hauptperiode zu einer Abnahme der PAH-Clearance-Werte, bei 3 Hunden zu einem Anstieg der Clearance-Werte.

Der mittlere Durchschnittswert nach der NLA lag um 17,6o ml/min unter dem mittleren KW. Im Verlaufe von 4 Perioden wurden jedoch auch hier ebenfalls wie bereits zuvor bei der Urinausscheidung und der Inulin-Clearance beschrieben, die Ausgangswerte wieder erreicht.

Der Mittelwert der Kontrollwerte aller 9 Hunde betrug 165,oo ± 74,5 ml/min, der Mittelwert der 1. Periode 147,4 ± 77,o ml/min, der 2. Periode 181,3 ± 97,1 ml/min, der 3. Periode 186,8 ± 97,8 ml/min, der 4. Periode 165,7 ± 52,7 ml/min.

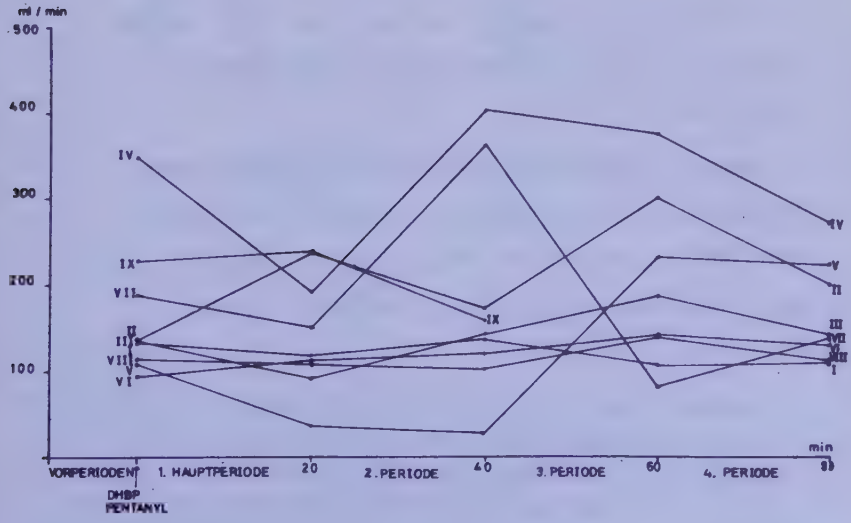


Abb. 6: PAH-Clearance-Werte wie in Abb. 5 unter Hinzu-

Die Blutdruckwerte fielen bei allen Hunden nach der Injektion von DHBP und Fentanyl regelmäßig ab. Sie erreichten nach der 3. bzw. 4. Periode in etwa wieder ihren Ausgangswert.

Die Stärke des Blutdruckabfalles stand in keinem Verhältnis zu dem unterschiedlichen Verhalten der Inulin- und PAH-Clearance und der Urinvolumina bei den einzelnen Hunden.

Es fiel zum Beispiel der Inulin-Clearance-wert bei Hund Nr. V nach der Injektion von DHBP und Fentanyl von 58,6 ml/min auf 17,45 ml/min ab. Der Blutdruckausgangswert lag bei 12o/1oo. Nach der Injektion betrug der Wert 86/67.

Bei Hund Nr. VII kam es nach der Injektion zu einem erheblichen Inulin-Clearanceanstieg von 99,63 ml/min auf 176,56 ml/min. Ebenso wie bei Hund Nr. V zeigte sich auch hier ein Blutdruckabfall und zwar von 115/85 auf 8o/63.

Die mittleren Blutdruckwerte betrugen von allen 9 Hunden in der Vorperiode als Kontrollwert 119/75, nach der 1. Hauptperiode 98/7o, der 2. Periode 1o7/65, der 3. Periode 115/8o, der 4. Periode 11o/72.

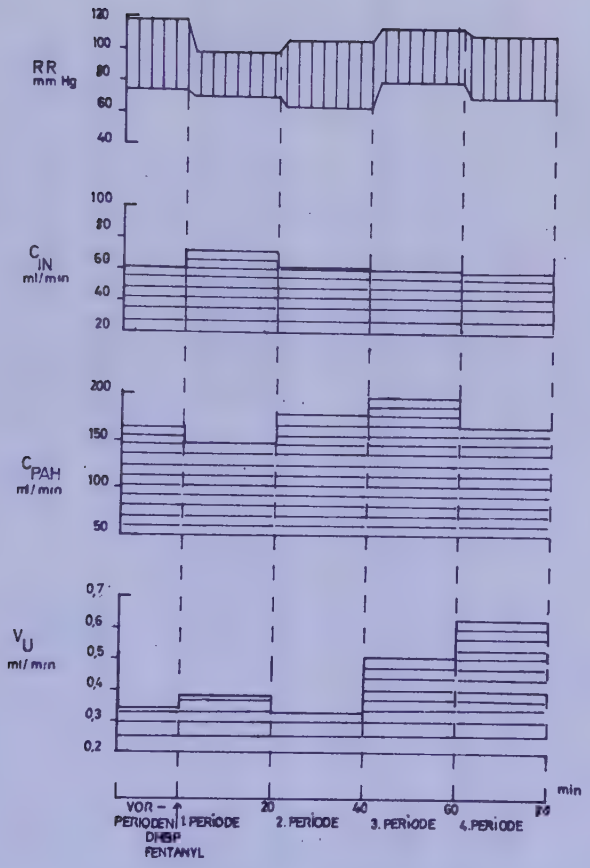


Abb. 7: Die Durchschnittwerte von Blutdruck, Inulin-Clearance, PAH-Clearance und Urinvolumina, während sämtlicher Perioden sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

Tab. 1. Urinvolumina

Hund Nr.	NLA in mg DHBP	NLA in mg Fentanyl	Mittelwert aus 3 Vorp. als KW in ml/min	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min re	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min li	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min gesamt	2. Periode in ml/min re	2. Periode in ml/min li	2. Periode in ml/min gesamt	3. Periode in ml/min re	3. Periode in ml/min li	3. Periode in ml/min gesamt	4. Periode in ml/min re	4. Periode in ml/min li	4. Periode in ml/min gesamt
1	15	0,5	0,305			0,139			0,15			0,141			0,270
2	15	0,5	0,358	0,294	0,278	0,572	0,121	0,248	0,367	0,349	0,338	0,687	0,335	0,302	0,637
3	15	0,5	0,358	0,105	0,213	0,318	0,139	0,194	0,333	0,277	0,207	0,489	0,178	0,234	0,412
4	25	0,5	0,462	0,072	0,184	0,256	0,308	0,239	0,547	0,264	0,225	0,489	0,197	0,160	0,357
5	25	0,5	0,463	0,088	0,046	0,134	0,072	0,026	0,092	0,524	0,392	0,916	1,002	0,766	1,768
6	10	0,5	0,253	0,117	0,107	0,224	0,129	0,120	0,249	0,187	0,171	0,358	0,176	0,188	0,364
7	25	0,5	0,268	0,182	0,227	0,409	0,132	0,317	0,449	0,224	0,272	0,496	0,173	0,259	0,432
8	10	0,5	0,172	0,007	0,067	0,134	0,074	0,079	0,153	0,086	0,082	0,168	0,582	0,588	1,170
9	25	0,5	0,518	0,304	0,341	0,645	0,438	0,262	0,700						
			D = 0,349 ± 0,12			D = 0,385 ± 0,19			D = 0,336 ± 0,20			D = 0,510 ± 0,23			D = 0,635 ± 0,47

KW = Kontrollwert
D = Durchschnittswert

Tab. 2. Inulin-Clearance

Hund Nr.	NLA in mg DHBP	NLA in mg Fentanyl	Mittelwert aus 3 Vorp. als KW in ml/min	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min re	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min li	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min gesamt	2. Periode in ml/min re	2. Periode in ml/min li	2. Periode in ml/min gesamt	3. Periode in ml/min re	3. Periode in ml/min li	3. Periode in ml/min gesamt	4. Periode in ml/min re	4. Periode in ml/min li	4. Periode in ml/min gesamt
1	15	0,5	40,6			52,9			68,0			54,3			51,0
2	15	0,5	40,21	32,64	38,96	71,60	13,32	30,16	43,48	4,16	4,60	8,76			
3	15	0,5	50,04	14,96	25,6	40,56	26,72	20,8	47,52	34,96	19,76	54,72	19,88	19,04	38,92
4	25	0,5	70,02	10,64	31,88	42,52	53,71	38,46	92,17	43,11	37,32	80,43	32,37	28,51	60,88
5	25	0,5	58,6	11,10	6,35	17,45	11,20	2,37	13,57	37,70	12,80	50,50	13,00	9,95	22,95
6	10	0,5	37,76	18,20	21,28	39,52	2,36	4,4	6,80						
7	25	0,5	99,63	83,80	92,76	176,56	57,08	108,31	165,39	74,35	59,45	133,80	46,13	57,64	103,77
8	10	0,5	30,36	17,39	16,02	33,41	17,14	16,53	33,67	18,92	16,92	35,84	23,53	21,27	44,80
9	25	0,5	129,29	62,70	68,20	131,90	62,96	28,65	91,61						
			D = 61,8 ± 31,0			D = 71,6 ± 49,6			D = 62,4 ± 46,4			D = 60,8 ± 38,10			D = 59,3 ± 25,80

KW = Kontrollwert

D = Durchschnittswert

Tab. 3. PAH-Clearance

Hund Nr.	NLA in mg DHBP	NLA in mg Fentanyl	Mittelwert aus 3 Vorp. als KW in ml/min	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min re	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min li	1. Hauptp. nach Inj. in ml/min gesamt	2. Periode in ml/min re	2. Periode in ml/min li	2. Periode in ml/min gesamt	3. Periode in ml/min re	3. Periode in ml/min li	3. Periode in ml/min gesamt	4. Periode in ml/min re	4. Periode in ml/min li	4. Periode in ml/min gesamt
1	15	0,5	133			119			137			107			109
2	15	0,5	135,9	111	126	237	55,2	118	173,2	145	156	301	91	108	199
3	15	0,5	133,4	34,7	58,2	92,9	66,2	75,6	148,3	124,6	62	186,6	65,5	76,6	142,1
4	25	0,5	347,45	52,9	138,9	119,8	228,2	176,5	40,47	20,25	175,6	378	149,2	123,7	272,9
5	25	0,5	108,66	23,5	12,9	36,4	22,60	4,89	27,49	118	115	233	105,5	119	224,5
6	10	0,5	97,37	57,2	54,7	111,9	6,62	53,2	119,4	69,5	75,1	144,6	60,8	63,2	129,0
7	25	0,5	187,7	75,5	75,9	151,4	172,67	193,38	366,05	25,83	55,73	81,56	51,78	85,49	137,19
8	10	0,5	113,23	54,5	47,7	102,2	54,3	82,9	137,2	58,4	53,6	112,1	57,1	89,8	146,9
9	25	0,5	228,3	117	121,9	238,9	101,8	57,65	159,4						
			D = 165,00 ± 74,5			D = 147,4 ± 77,0			D = 181,3 ± 97,1			D = 186,8 ± 97,8			D = 165,7 ± 52,7

KW = Kontrollwert
D = Durchschnittswert

XII. Diskussion

Innerhalb unserer Untersuchungsreihe konnten wir keine Übereinstimmung im Verhalten des effektiven Nierenplasmastromes, der glomerulären Filtration und der ausgeschiedenen Urinmenge während der ersten beiden Perioden unter dem Einfluß der NLA finden.

Dagegen war bei allen Versuchen ähnlich, daß unabhängig von dem initialen Verhalten der Clearance-Werte spätestens im Verlauf der vierten Periode eine Wiederannäherung an die Ausgangswerte festzustellen war. Eine ebenfalls einheitliche Entwicklung nahm auch die Urinausscheidung im Verlauf der Clearanceperiode. Nach zunächst unterschiedlichem anfänglichen Verhalten, erfolgte schließlich ein leichter Anstieg der Ausscheidung. Wenn der errechnete Durchschnittswert nach der 4. Periode um das doppelte über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag, so ist dies auf den excessiven Anstieg der Urinausscheidung von 2 Hunden (Nr. V und VIII) zurückzuführen.

Bei 6 von 9 Hunden trat unter der NLA ein anfänglicher Anstieg der Inulin-Clearance auf, während dagegen bei 3 Hunden ein Abfall der Inulin-Clearance zu verzeichnen war.

Der effektive Nierenplasmastrom fiel bei 6 Hunden ab, bei 3 Hunden kam es dagegen zum Anstieg der PAH-Clearance-Werte. Erwähnenswert ist jedoch, daß es sich bei den drei Tieren, bei denen die Inulin-Clearance-Werte initial ab-

fielen, es sich nicht um dieselben Tiere handelte, die einen initialen Anstieg der PAH-Werte oder der Urinausscheidung zeigten. Der Grund für dieses unterschiedliche Verhalten der einzelnen Hunde in Bezug auf die Nierenleistung unmittelbar nach der Injektion von DHBP und Fentanyl konnte bei dem Experiment nicht abgeklärt werden.

Da es bei allen Versuchen nach der Injektion der beiden Pharmaka zu einem Blutdruckabfall kam, kann aus diesem Verhalten keine Aussage über einen nachfolgenden An- oder Abstieg der Clearance-Werte gemacht werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß nach Normalisierung der Clearance-Werte nach der 3. bzw. 4. Periode, nachdem die Injektion von DHBP und Fentanyl wiederholt wurde, alle Tiere gleichermaßen wie nach der Erstinjektion reagierten.

Auffällig war, daß bei allen Tieren meist nach vier Perioden, unabhängig von der verausgegangenen Reaktion die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. Dies steht wohl in direktem Zusammenhang mit dem Abbau von DHBP und Fentanyl, wobei nach unseren Untersuchungen dem Fentanyl die entscheidendere Wirkung auf die Niere zukommt, denn die Hauptschwankungen traten in den ersten beiden Perioden nach Injektion auf. Dies entspricht in etwa der Zeit des Abbaues von Fentanyl. Eine weitere Bestätigung findet diese Tatsache bei Kontrollen, wo wir im Anschluß an den

Erstversuch bei dem gleichen Tier das Experiment wiederholten, jedoch lediglich mit Injektion von Fentanyl allein.

Unsere hier vorliegenden Ergebnisse stehen nicht in Übereinstimmung mit den gefundenen Werten von FRITSCH und van ZUYLEN, die ebenfalls den Einfluß der NLA auf die Nierenfunktion bei Hunden untersuchten. Die Autoren fanden, daß bei insgesamt 5 untersuchten Tieren 4 Hunde einen Anstieg der Inulin-Clearance während der NLA aufwiesen, während es bei einem Tier zu einem leichten Abfall kam. Bei allen fünf untersuchten Tieren fanden sie jedoch einen deutlichen Anstieg der PAH-Clearance-Werte.

Dies ist offenbar darauf zurückzuführen, daß die Clearance-Kontrollen zwar während der Narkose, jedoch erst 1 - 2 1/2 Stunden nach Beginn der NLA durchgeführt wurden. Nach dieser Zeit ist aber aufgrund der eigenen Versuche die Wirkung der NLA auf die Nierenleistung bereits im wesentlichen abgeklungen.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse konnten wir feststellen, daß es unter der NLA mit DHBP und Fentanyl zu einer kurzdauernden, reversibelen Beeinträchtigung der Nierenpartialfunktionen und einem Ansteigen der Urinausscheidung kam.

XIII. Zusammenfassung

An 9 gesunden Schäferhunden, vorwiegend männlichen Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 23 und 28 kg wurde der Einfluß der NLA mit DHBP und Fentanyl auf die Nierenfunktion anhand

1) der Urinausscheidung
2) der glomerulären Filtration (Inulinclearance)
3) des effektiven Nierenplasmastromes (PAH-Clearance)

geprüft.

Zu 1) Bei 6 Hunden konnten wir nach der Injektion von DHBP und Fentanyl nach der 1. Hauptperiode eine Abnahme der Urinvolumina feststellen, bei 3 Hunden kam es unmittelbar nach der Injektion sofort zu einem Anstieg der ausgeschiedenen Urinmenge. Einheitlich war jedoch bei fast allen Tieren, (Hund Nr. II, III, V, VI, VII, VIII, IX) unabhängig von der Urinausscheidung der ersten Periode ein leichter Anstieg im Verlaufe der nachfolgenden Sammelperioden.

Der errechnete Durchschnittswert von allen 9 Tieren nach der 4. Periode, der etwa dem doppelten Ausgangswert entsprach, ist auf die excessive Urinausscheidung von nur 2 Hunden (Nr. V und VIII) zurückzuführen.

Zu 2) Die glomeruläre Filtration nahm nach der NLA bei 6 Hunden zu. Bei 3 der untersuchten Tiere fanden wir einen Abfall der Inulin-Clearance-Werte unter den Kontrollwert. Im Mittel ergab sich jedoch, daß im Ver-

laufe der nachfolgenden Perioden eine Annäherung an die Ausgangswerte (Kontrollwerte) erfolgte.

Zu 3) Bei 6 Hunden nahm der effektive Nierenplasmastrom nach der Injektion von DHBP und Fentanyl ab. Bei 3 Tieren erfolgte ein Anstieg der PAH-Clearance. Auch hier wurden im Mittel nach der 4. Periode die Ausgangswerte wieder erreicht.

Bei sämtlichen Untersuchungen kam es nach der Injektion zu einem Blutdruckabfall. Wir konnten aber keinen Zusammenhang zwischen der Größe des Blutdruckabfalles, dem Anstieg oder Abfall der Urinvolumina, der Inulin-bzw. der PAH-Clearance finden.

 Literaturverzeichnis.

1. AUBERGER, H.: Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion, Anaesthesietagung, Zürich Sept. (1965)

2. AUBERGER, H. und HEINRICH, J.: Anaesth. 14, (7): 2o2 ff (1965)

3. BIHLER, K.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei urologischen Eingriffen. Vortrag auf dem 1. Anaesthesiekongress Sektion Anaesthesiologie, in der Deutsch Gesellsch.f.Klin. Medizin, Berlin, Juli (1966)

4. BÖGER, W.P., TORNETTA,F.J.: Neuroleptanalgesie und Leberfunktion. Vortrag II. Bremer Symp. Mai (1964)

5. BRASS, W.: Dt. Tierärztl. Wschr. 61, 16o (1954)

6. BRATTON, A.C. and MARSHALL, E.K.: J. biol. Chem. 128, 537 (1939)

7. BUHR, G., HENSHEL, W.F.: Kreislaufuntersuchungen während der Neuroleptanalgesie; II. Brem Neuroleptanalgesie Symposium (19

8. BURNETT, S.M., WIEGAND, O.F. and LIPSEY, R.: J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 38o, (1949)

9. CASTRO DE, J. and MUNDELEER, P.: Anesth. and Aralg., 16, 1o22 (1959)

1o. CASTRO DE, J.: et MÜNDELEER, P.:	Dehydrobenzperidol et Phertanyl 1. Europ. Kongreß f. Anaesthes. Symp. über Neuroleptanalgesie, Wien, Sept. (1962)
11. FRITSCH, R., VANZUYLEN, A.L.:	Neuroleptanalgesie, Typ II beim Hund und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung, Berliner und Münchener Tierärztl. Wschr. 8, (1966)
12. FRITSCH, R.:	Beitrag zur Narkosepotenzierung mit Megaphen bei Haustieren. Vet. Diss. München (1954)
13. FUHR, J.:	Ärztl. Labor 4, 79 (1958)
14. GARDOCKI, J.F. and YELNOSKY, J.:	Toxicology and Applied Pharmacology 6, 48 (1964)
15. GEMPERLE, M.:	Symposion über Neuroleptanalgesie, Bremen, Mai (1964)
16. GÜRTNER, T.W. DOENICKE, A. und SPIESS, W.:	Anaesthesist 13, 183 (1964)
17. HENSCHEL, W.F.:	II. Bremer Neuroleptanalgesie Symposion, Bremer Ärztebl. Mai (1964)
18. JANSSEN, P.:	Zur Frage des Abbaues und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka, Symposion über Neuroleptanalgesie, Bremen, Mai (1964)

19. JANSSEN, P.: 1. Europ. Kong. f. Anaesth. Symp. über Neuroleptanalgesie und Diskussionsbeitr. Wien, Sept. (1962)

20. JOLLIFFE, N.: The excretion of urin in the drog.
SMITH, H.W.: Amer. J. Physiol. 98, 572 (1931)

21. KREUSCHER, H.: Symposion über Neuroleptanalgesie, Bremen Mai (1964)

22. KREUSCHER, H., FREY, K. Dt. Med. Wschr. 90, 721 (1965)
and MADJIDI, A.:

23. MARSBOOM, R., Vet. Rec. 25, 132 (1963)
MORTELMANS, J. and
VERCRUSSE, J.:

24. MAZZE, R., SCHWARTZ, Es.S.
and BANY, K.B.: Anesthesiology 24, 279 (1963)

25. MILLER, B.T. and J. Clin. Invest 17, 31 (1938)
WINKLER, A.W.:

26. MÖLLER, E., Studies of urea excretion. J. clin.
McINTOSH, J.F., invest 6, 538 (1928)
VAN SLYKE, R.D.:

27. DORTELMANS, J., Bull. Soc. Royale de Zoologie
MARSBOOM, R. and d'Anvers 36, April (1965)
VERCRUISSE, J.:

28. REUBI, F.: Nierenkrankheiten 91, (1960)

29. ROE, J., GOLDSTEIN, N. J. biol. chem. 178, 839 (1949)
and EPSTEIN, J.:

3o. REHBERG, P.B.:	Studies of kidney function I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. Biochem. J. 2o, 447 (1926)
31. ROWNTREE, L.G. and GERAGTHY, J.T.:	J. Pharmacol, Exper. Therap. 1, 579 (191o)
32. SABATIE, M.:	Symp. über Neuroleptanalgesie, 1. Europ. Kong. f. Anaesth. Wien Sept. (1962)
33. SARRE, H.:	Nierenkrankheiten 92, (1967)
34. SCHAPER, W.K.A., JAGENEAU, A.H.M. and BOGAARD, J.M.:	Arzneim. Forschung 13,316, (1963)
35. SCHELLENBERG, A., DOENICKE, A., GURTNER, Th.:	Klin. und tierexperimentelle Untersuchungen zur Leberbelastung nach Neuroleptanalgesie. Anaesthesietagung, Zürich, Sept.(1965)
36. SCHREINER, G.E.:	Biol. a. Med. 74, 117 (195o)
37. SCHANNON, J.A.:	J. Clin. Invest. 14, 4o3 (1935)
38. SMITH, H.W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B. and GRABER, M.:	J. Clin. Invest 24, 388 (1945)
39. SOMA, L.R. and SHIELDS, D.R.:	J. Amer. Vet. Med. Ass. 145, 897 (1964)

40. THURAU, K.: Med. Habil, Hschrift, Göttingen (1961)

41. VANSLYKE, P.D., HILLER, A. and MILLER, B.: Amer. J. Physiol. 113, 611 (1935)

42. JELNOSKY, J. and FIELD, W.E.: Amer. J. Vet. Res. 25, 1751 (1964)

43. ZINDLER, M.: Klin. Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie, Bremen Mai (1964)

Lebenslauf

Am 2. 11. 1937 wurde ich als Sohn des Architekten Willibald Müller und seiner Ehefrau Maria Müller geb. Aatz in Trier geboren.

Schulbesuche: Volksschule in Wadern, Realgymnasium in Lebach, Heimschule Lender in Sasbach/Achern. Hier legte ich im März 1959 das Abitur ab. Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Das Vorphysikum habe ich im April 1960, das Physikum im Januar 1962 abgelegt. Während des 7. Semesters studierte ich an der Universität Innsbruck. Mein Medizinisches Staatsexamen habe ich im Wintersemester 1965/66 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar bestanden.

Meine Pflichtassistentenzeit leistete ich in folgenden Krankenhäusern ab: Marienkrankenhaus in Trier - Chirurgie -, Marienkrankenhaus in Siegen - Gynäkologie -, St. Josefskrankenhaus in Beul/Bonn - Innere -. Zur Zeit arbeite ich auf der Inneren Abteilung des St. Josefshospitales in Krefeld/Uerdingen.

Herrn Oberarzt Dr. med. K. B i h l e r danke ich für die Überlassung des Themas und für die mir zu jeder Zeit gegebene wohlwollende Unterstützung.